

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/15270 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. März 2000 (23.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06015 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1999 (18.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 43 254.2 10. September 1998 (10.09.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRIEWE, Jörg [DE/DE]; Kunkelstrasse 11, D-13347 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Krefelder Strasse 3, D-10555 Berlin (DE). WINDT-HANKE, Fred [DE/DE]; Steinkirchener Strasse 34, D-13435 Berlin (DE). BERNDORFF, Dietmar [DE/DE]; Eichenallee 42a, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: COATED MEDICAL DEVICES AND IMPLANTS (54) Bezeichnung: BESCHICHTETE MEDIZINISCHE GERÄTE UND IMPLANTATE (57) Abstract <p>The invention relates to medical implants, comprising a support that is coated with a polymer or a mixture of polymers, characterized in that the polymer mixture contains a polycyanacrylic acid ester or a polymethylene malonic acid ester. The invention also relates to the use of polymers made from cyanacrylates and/or methylene malonic acid esters for coating medical devices and implants for the prevention of cell proliferation.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, und die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschichtete medizinische Geräte und Implantate

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Beschichtung medizinischer Geräte und

- 5 Implantate, welche zur Behandlung proliferativer Erkrankungen wie z.B. Tumoren oder Erkrankungen aus dem atherosklerotischen Formenkreis eingesetzt werden.

Herz/Kreislaferkrankungen sind weitverbreitete Krankheiten in den Industrienationen.

Sie stellen eine der häufigsten Todesursachen dar. In den allermeisten Fällen werden

- 10 Herz/Kreislaferkrankungen durch die Atherosklerose hervorgerufen. Diese ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem
- 15 Befall droht der Schlaganfall.

Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So

hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des

Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische

- 20 Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl

- 25 von Nachteilen behaftet.

So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch

Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten

Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der

- 30 langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie an 1012 Patienten, daß die Restenoserate sechs Monate nach Intervention bei der koronaren Atherektomie 50% und bei der

koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer Restenoserate zwischen 35 und
5 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt. Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102).
10 Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184: 833-839).
15 Ebenfalls unbefriedigende Resultate hauptsächlich bedingt durch Restenose, wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).

Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute
20 die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19: 418-432).

Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter
25 Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86: 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67: 651-659, Ross 1993, Nature 362: 801-809).

30 Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen wird von Sonobe et al. beschrieben (Sonobe et al., The International Journal of Artificial Organs, Vol. 20 (6): 1997, 319 – 326). Dieses Verfahren wird „Intracoronary Local

Adhesive Delivery Technique“ genannt, dabei handelt es sich um die lokale Applikation adhäsiver Agenzien an der Stelle der atherosklerotischen Läsion. Bevorzugt wird Cyanacrylat-Monomer an die Stelle der Läsion gebracht, das dort polymerisiert und im günstigsten Fall einen steifen Tunnel entlang der Arterienwand bildet. Diese Methode hat allerdings wesentliche Nachteile. Sie erfordert einerseits sehr viel Geschick des behandelnden Arztes, da Cyanacrylate in Gegenwart von Feuchtigkeit sehr schnell polymerisieren können. Daher muß sehr auf eine schnelle, sichere und trockene Arbeitsweise geachtet werden. Andererseits besteht die Gefahr, daß sich bereits polymerisiertes Cyanacrylat wieder von der Arterienwand löst oder kurz nach der Applikation ein Teil des Cyanacrylats abgeschwemmt wird, das sich später im feinen Geäst der Herzkranzgefäße festsetzt und somit einen Herzinfarkt auslösen kann. Weiter ist aus der Literatur seit langem bekannt, daß das monomere Cyanacrylat das Gewebe reizt (Tseng et al., Medical Application of Cyanoacrylates as Surgical Adhesives, Japanese Journal of Artificial Organs; 18(1): 409-413; 1989).

Es besteht daher die Aufgabe, medizinische Geräte und Implantate zur Verfügung zu stellen, die bei der Behandlung proliferativer Erkrankungen, wie z.B. der Atherosklerose oder Tumoren, eingesetzt werden können und mit Hilfe derer die Nachteile des Standes der Technik überwunden werden.

Diese Aufgabe wird durch die medizinischen Implantate gelöst, die in den Patentansprüchen beschrieben sind.

Es wurde gefunden, daß medizinische Implantate, die mit polymeren Gemischen beschichtet sind, welche Polymere aus Cyanacrylat (Polycyanacrylsäureester) oder Methylenmalonsäureester enthalten, überraschenderweise die Proliferation von glatten Muskelzellen oder Tumorzellen verhindern und somit zur Restenoseprophylaxe hervorragend geeignet sind. Besonders überraschend war hierbei der Befund, daß - wie in den Beispielen eindrucksvoll gezeigt - sehr kleine Mengen von polymerem Cyanacrylat ausreichen, um einen deutlichen antiproliferativen Effekt in den beiden untersuchten Zellkultur-Modellen (Tumorzellen und glatte Muskelzellen) zu bewirken.

Die oben genannten Nachteile bei der lokalen Applikation von Cyanacrylat-Monomer und anschließender Polymerisation im Blutgefäß treten bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht auf, da das Cyanacrylat nicht in monomerer, sondern in polymerer Form eingesetzt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß es bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate nicht zur unerwünschten Polymerbildung abseits der vorgesehenen Applikationsstelle kommen kann. Desweiteren treten die literaturbekannten Gewebereizungen durch das Monomer bei Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate nicht auf. Darüberhinaus sind mögliche Anwendungsprobleme aufgrund der spontanen Neigung von Cyanacrylatmonomer zur Polymerisation in Anwesenheit von Feuchtigkeit - wie zum Beispiel das Verkleben der Applikationsbestecke - bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht möglich. Weiter ist die Haftung des Polymeren an der Oberfläche der Implantate wesentlich besser als an der Körperoberfläche der Implantationsstelle (z.B. eine lumenale Arterienoberfläche). Dadurch wird das Embolierisiko durch sich ablösende Polymerteile vermieden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate erfolgt beispielsweise dadurch, daß ein Träger oder ein Implantat, wie z.B. ein Stent, oder der zu beschichtende Teil eines medizinischen Implantates in eine das Polymer enthaltende Lösung getaucht wird. Das Polymer bleibt nach dem Herausziehen auf dem Träger oder dem Implantat haften und trocknet an der Luft. Diese Art der Herstellung hat den Vorteil, daß die Beschichtung des Implantats unmittelbar vor der Implantation nach den Bedürfnissen des Patienten vom Arzt selbst ausgeführt werden kann. Zur besonders bequemen Handhabbarkeit kann die sterile Polymerlösung in einem speziellen Inkubationsgefäß als „Pre-Application-Kit“ zur Verfügung gestellt werden.

Eine weitere Variante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate ist die CVD-Technik (Chemical Vapour Deposition). Dabei wird das Cyanacrylat und/oder der Methylenmalonsäureester auf den Träger aufgedampft.

Als Träger kommen die handelsüblichen Stents infrage, wie z.B. ein Wiktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent oder ein Strecker-Stent. Die Stents können aus Metall (z.B.

Nirosta-Stahl) oder einem Polymer bestehen (z.B. aus Polyethylenterephthalat, Silikon, Polyurethanharnstoff). Es ist auch möglich, Katheter und andere medizinische Geräte mit Polymeren, welche Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester enthalten, zu beschichten.

5

Die auf den Träger aufgebraute Polymerschicht sollte zwischen 5 µm und 200 µm liegen. Bevorzugt sind Schichtdicken zwischen 20 µm und 150 µm.

10

Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester können ausschließlich zur Polymerisation und anschließender Beschichtung verwendet werden. Besonders bevorzugt wird n-Butyl-2-cyanoacrylat oder Cyanacrylatbutylester zur Polymerisation verwendet.

15

Es ist auch möglich, eines der Polymere aus Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester zusammen mit anderen Polymeren auf den Träger aufzubringen, wobei die anderen Polymere aus einer der nachfolgenden Substanzgruppen stammen:

20

Proteine (insbesondere Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate (insbesondere quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly-ε-caprolacton, Polyorthoester, Polyurethane, Polyharnstoff, Polyethylenterephthalat.

25

Weiter kann auch ein Polymergemisch aus Cyanacrylat und Methylenmalonsäureester zur Beschichtung verwendet werden.

30

Bei all diesen Polymermischungen sollte der Anteil an Cyanacrylat bzw. Methylenmalonsäureester in der auf das Implantat aufgebrauten Polymerschicht zwischen 100% und 10% liegen. Bevorzugt ist ein Gehalt an Cyanacrylat bzw.

Methylenmalonsäureester von 100 % bis 75 %. Besonders bevorzugt ist ein Gehalt an Cyanacrylat bzw. Methylenmalonsäureester von 100 % bis 80 %.

- Das Molekulargewicht der verwendeten Polymere liegt im Bereich von 1.000 bis 10.000.000 Dalton. Durch das Molekulargewicht des Polymeren kann dessen Abbaugeschwindigkeit gesteuert werden. Desweiteren können auch Substanzen, die den Abbau des Polymeren beeinflussen, wie z.B. Kalziumcarbonat, in der Polymermischung enthalten sein.
- 10 Weiter können die Polymergemische noch andere Zusatzstoffe wie z.B. Weichmacher enthalten. Beispiele für Weichmacher sind u.a. nichtionische Tenside wie Nonylphenoxy-Polyethylenoxid (Synperonic NP20), Octoxynol (Triton X-100) oder Poloxamere (insbesondere Pluronic F127 oder Pluronic F68).
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand verdeutlichen, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1:

Herstellung von Polybutylcyanoacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

- Auf den Boden einer Kristallisierschale aus Glas ($d = 47 \text{ cm}$) werden 5g
- 5 Butylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) durch mehrmaliges Schwenken gleichmäßig verteilt. Das Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes Erwärmen gelöst.

Beispiel 2:

- 10 Herstellung von Polybutylcyanoacrylat durch Polymerisation in Ethanol / Wasser.

Zu 100 ml Ethanol/Wasser (50 %ig) werden 4 ml Butylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) mit einer Spritze unter Rühren zugegeben.

- Nach zwei Stunden werden 100 ml Wasser zugesetzt und das Polymer über eine
- 15 Glasfritte filtriert und an der Luft getrocknet. Das Pulver wird mit etwa 50 ml Methylenchlorid versetzt und gelöst. Das Methylenchlorid und der restlicher Alkohol bzw. Wasser wird durch Eindampfen bei 50°C entfernt. (Ausbeute 3.6 g)

Beispiel 3:

- 20 Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1 hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

- 1.) 50 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester hergestellt nach Beispiel 1 werden in einem ml des Lösemittels Tetrahydrofuran (THF) durch 2 Stunden Rühren bei 40°
- 25 Celsius gelöst.
- 2.) Die mit THF gereinigte Probe des „medical grade“ Nirosta-Stahls“ wird mit einer Geschwindigkeit von einem cm pro Sekunde durch die Öffnung des Beschichtungsapparates gezogen, der die o.g. Polymerlösung enthält. Hierbei scheidet sich ein dünner Film Polymerlösung auf der Oberfläche der Probe ab.
- 30 3.) Nach dem Evaporieren des Lösemittels aus der abgeschiedenen Polymerlösung (Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h) bleibt auf der Probe ein dünner Film aus Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester zurück.

- 4.) Eine lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutytesterfilmes von ca. 30 μm .

Beispiel 4:

- 5 Die therapeutische Wirksamkeit einer nach Beispiel 3 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichteten „medical grade“ Nirosta-Stahl- Probe wird wie folgt gezeigt:

- 1.) LS174T-Zellen (Tumorzellen) werden in einer Standard Kulturschale in Kultur
10 gebracht (DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle **ohne** mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe.
- 2.) Eine nach Beispiel 1 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe von 3 cm Länge wird mit einem sich extern an der
15 Kulturschale befindlichem Magneten am Boden derselben fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 3.) Analog zu 2.) wurde eine nicht mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe in ein Kulturgefäß eingebracht und dort magnetisch fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese
20 Kulturschale überführt. Dieser Ansatz diente als Kontrolle **mit** „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe, jedoch **ohne** Beschichtung derselben mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester.

- Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 3.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h
25 kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Ausbildung eines homogenen Zellrasens auf dem Boden der Kulturflaschen.

Es ergaben sich folgende Befunde:

- In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz vermehrten sich die Zellen normal und bildeten
30 einen „nahezu homogenen“ Zellrasen.

In dem unter 2.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur nach 24 h deutlich schlechter. Es hatte sich kein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet. Auch nach 48 und 72 h waren noch keine Zellen angewachsen.

In dem unter 3.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur wie in der unter
5 1.) beschriebenen Kontrolle.

Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß das Beschichten der „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester das Wachstum der Zellen verhindert.

10 **Beispiel 5:**

Die therapeutische Wirksamkeit einer dünnen, nach Beispiel 2 hergestellten, auf die innere Oberfläche einer Glasschale aufgetragenen Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester wird wie folgt gezeigt:

- 15 1.) A10-Zellen (glatte Muskelzellen) werden in einer sterilen Glasschale (Durchmesser 4 cm; Höhe 1.5 cm) in Kultur gebracht (30.000 Zellen pro Ansatz; DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle **ohne** Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester.
- 20 2.) Aus einer Lösung von 0.4 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0.5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 1,8 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 25 3.) Aus einer Lösung von 0,04 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 0,18 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 30 4.) Aus einer Lösung von 0,004 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 0,018 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester

in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.

Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 4.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Anzahl der lebenden und toten Zellen, deren Anzahl lichtmikroskopisch bestimmt wurde.

Es ergaben sich folgende Befunde:

In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz sind die Zellen in der Glasschale gut angewachsen. Es hat sich ein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet.

In dem unter 2.) und 3.) beschriebenen Ansätzen sind keine Zellen angewachsen.

In dem unter 4.) beschriebenen Ansatz hat sich ein „weniger dichter“ Zellrasen (im Vergleich zur Kontrolle 1.) gebildet.

Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß mit einer dünnen Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester das Wachstum der A10-Zellen wirkungsvoll und dosisabhängig verhindert werden kann.

Beispiel 6:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymeren unter Verwendung eines das Polymer enthaltenen „Kits“.

Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine 0.6 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester (hergestellt nach Beispiel 1.) in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der Polymerlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymerlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymer beschichtet und einsatzbereit.

Beispiel 7:

Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1 hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

- Die Polymerlösung befindet sich in einem engen zylinderförmigen Gefäß. Die mit dem
- 5 Lösemittel THF gereinigten medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben werden in die moderat viskoser Polymerlösung eingetaucht und nach kurzer Inkubationszeit (ca. 10-15 sek) senkrecht mit ca. 1 cm/Sekunde herausgezogen. Überschüssige Polymerlösung tropft nach unten ab, während ein Flüssigkeitsfilm viskositätsbedingt auf der Oberfläche der medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe verbleibt. Nach einer
- 10 Zwischentrocknung unter sterilen Bedingungen an Luft (20-22°C) wird ein zweiter Tauchvorgang in gleicher Weise durchgeführt. Nach erneuter Zwischentrocknung folgt ein dritter und letzter Tauchvorgang, worauf die „medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben vollständig getrocknet werden. (Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h).
- Eine sich anschließende lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke
- 15 des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutytesterfilmes von ca. 50 µm.

Beispiel 8:

- 20 Herstellung von Polyethylcyanoacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

- Auf den Boden einer großen Kristallisierschale (d = 47 cm) werden 5g Ethylcyanoacrylat (Fa. Sichel) durch schwenken gleichmäßig verteilt. Das Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes
- 25 Erwärmen gelöst.

Beispiel 9:

- Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und Tensid
- 30 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid (Synperonic NP20, ICI, 0,5 %-ig) in Methylenchlorid

hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 10:

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und Tensid

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Triton X-100 (0,2%) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3

- 10 beschrieben verwendet.

Beispiel 11:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 15 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F127 in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

20 **Beispiel 12:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblends aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F68 in Methylenchlorid hergestellt. Diese

- 25 Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 13:

- 30 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,3%) und Polylactide-co-glycolide : Resomer RG503 (2,7%; Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

5

Beispiel 14:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und Poly-L-Lactide Resomer L 104 (2,4%; Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

10

Beispiel 15:

15 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und Poly-D,L-Lactide Resomer R 503 (3,4%; Boehringer Ingelheim) in THF hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

20

Beispiel 16:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

25 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (6,0%) Polyethylenglycol 5000 (0,18%; Fluka) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 17:

30 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 98 % Poly-ε-caprolactone und 2% Polyethylene glycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in

5 Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 18:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

10 Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 80 % Poly-ε-caprolactone und 20% Polyethyleneglycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in

15 Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 19:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-

20 glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.68 dl/g, Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt.

Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in

25 Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 20:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-

30 glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.94 dl/g, Birmingham Polymers), in THF hergestellt.

Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 21:

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 5 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (15%) in Methylenchlorid hergestellt. Zu dieser Lösung werden 5 ml einer weitere
10 Polymerlösung enthaltend PEG-Cyanacrylat hergestellt nach: Perrachia et al. Macromolecules 30: 846-851 (1997) in THF zugegeben. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

15 **Beispiel 22:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (10%) und Polyvinylalkohol (0,85%) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur
20 Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 23:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus
25 Polybutylcyanacrylat und einem Phospholipid.
Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (9,0%) und dem Phospholipid DSPE-PEG5000 (Shearwater Polymers) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

30

Beispiel 24:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus Polybutylcyanacrylat und Palmitinsäure.

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus 5 g Polybutylcyanacrylat und 0,5 g Palmitinsäure in 100 ml Methylenchlorid hergestellt. Diese Lösung wird zur

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 25:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einer Polymermischung unter

- 10 Verwendung eines „Kits“.

Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine Polymergemischlösung hergestellt nach Beispiel 14 in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der

- 15 Polymergemischlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymergemischlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymergemisch beschichtet und einsatzbereit.

20

Beispiel 26:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymer und einem basischen Hilfsstoff zur Steuerung der Polymerdegradation.

- 25 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1,3%) in Methylenchlorid hergestellt. In dieser Lösung werden 0.15% hydrobisierte CaCO_3 Mikropartikel (Winnofil, Zeneca) mit einem Ultraturrax fein dispergiert. Diese Dispersion wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

30

Beispiel 27:

Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer

Es wird ein Methylenmalonsäuredimethylester nach De Kayser et. al. (J.Org.Chem.

- 5 53, 4859-4862, 1988) hergestellt. 3 g Monomer werden wie in Beispiel 1 polymerisiert. Es wird eine 2%-ige Lösung in THF hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 28:

- 10 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer.

Es werden 1 ml des Methylenmalonsäuredimethylesters aus Beispiel 26 wie bei Lescure et al. (Pharm. Research 11(9), 1270-1277 (1994) durch tropfenweise Zugabe in 100 ml 1%iger Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 5.5 unter rühren

15 polymerisiert. Die erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen Wasser gewaschen, lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung in Methylenchlorid hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.

Beispiel 29:

- 20 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer

Es werden 1 ml des Butyrylcyanoacrylat durch tropfenweise Zugabe in 100 ml 1%iger Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 2.5 unter rühren polymerisiert. Die erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen Wasser gewaschen,

25 lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung in Methylenchlorid hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.

Patentansprüche

1. Medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren
oder einem Polymergemisch beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das
5 Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen
Polymethylenmalonsäureester enthält.
2. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der
Träger aus Metall oder einem Polymeren besteht.
3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
10 der Träger ein Stent ist.
4. Medizinische Implantate gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß die Beschichtung Polymere aus Cyanacrylatbutylester enthält.
5. Medizinische Implantate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus Polycyanacrylsäureester und mindestens
15 einem weiteren Polymeren besteht.
6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der
Polymerbeschichtung Substanzen enthalten sind, die den Abbau des Polymeren
beeinflussen.
7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die
20 Beschichtung Kalziumcarbonat enthält.
8. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eines dieser weiteren Polymere aus einer der nachfolgend aufgeführten
Substanzgruppen stammt: Proteine (insbesondere Albumin, Gelatine, Fibrinogen,
Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate
25 (insbesondere quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit
Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke,
oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure,
Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene,
Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly-ε-caprolacton, Polyorthoester,
30 Polyurethane, Polyharnstoff, Polyethylenterephtalat,
Polymethylenmalonsäureester.

9. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgebraachte polymere Schicht mindestens einen Weichmacher enthält.
10. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ein nichtionisches Tensid ist, insbesondere Nonylphenoxy-
5 Polyethylenoxid (Synperonic NP20), Octoxynol (Triton X-100) oder Poloxamere (Pluronic F127 oder Pluronic F68).
11. Sterile Lösung eines Polymergemisches in einem speziellen Inkubationsgefäß zur Herstellung von medizinischen Implantaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder
10 Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern sollen.
13. Verfahren zur Herstellung medizinischer Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger oder das zu beschichtende medizinische Implantat oder der zu beschichtende Teil des medizinischen Implantates in eine Lösung
15 eingetaucht wird, die Polymere aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester enthält, und dann aus dieser Lösung herausgezogen wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung neben den Polymeren aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester weitere Polymere enthält.
- 20 15. Verfahren zur Herstellung eines mit Polymer beschichteten medizinischen Implantates unter Verwendung einer sterilen Lösung gemäß Anspruch 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L C08F C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 727 230 A (ETHICON INC) 21 August 1996 (1996-08-21) page 2, line 36 - line 46 page 2, line 56 -page 3, line 36 page 4, line 13 - line 31 the claims	1,2,4-8, 13,14
X	WO 94 14390 A (ORBITAL IMPLANT TECH) 7 July 1994 (1994-07-07) page 9, line 3 - line 7 page 12, line 5 -page 13, line 36 claims 1,3-5,21,22,24-26,42,63,84,105	1,2, 11-13,15
X	DE 19 28 104 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 2 January 1970 (1970-01-02) examples B,C,E,F,I the claims	1,5,6,8, 13,14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1999

Date of mailing of the international search report

07/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thornton, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06015

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 196 049 A (RABINOWITZ R) 24 June 1970 (1970-06-24) example 4 ---	1,2,4,13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-109588 XP002124006 & JP 07 031673 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 3 February 1995 (1995-02-03) abstract ---	1
A	US 5 792 106 A (MISCHE HANS A) 11 August 1998 (1998-08-11) the claims -----	1,3,4, 13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0727230 A	21-08-1996	US 5550172 A AU 4339096 A BR 9600353 A CA 2168822 A JP 8252306 A	27-08-1996 15-08-1996 27-01-1998 08-08-1996 01-10-1996
WO 9414390 A	07-07-1994	CA 2152617 A AU 3421293 A EP 0746270 A	07-07-1994 19-07-1994 11-12-1996
DE 1928104 A	02-01-1970	BE 758784 A CA 918343 A FR 2010088 A GB 1278479 A NL 6907988 A, B SE 380011 B US 3532674 A BE 764987 A US 3540126 A	16-04-1971 02-01-1973 13-02-1970 21-06-1972 08-12-1969 27-10-1975 06-10-1970 16-08-1971 17-11-1970
GB 1196049 A	24-06-1970	DE 1617972 A FR 7323 M	22-04-1971 06-10-1969
JP 7031673 A	03-02-1995	NONE	
US 5792106 A	11-08-1998	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06015

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L C08F C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 727 230 A (ETHICON INC) 21. August 1996 (1996-08-21) Seite 2, Zeile 36 - Zeile 46 Seite 2, Zeile 56 -Seite 3, Zeile 36 Seite 4, Zeile 13 - Zeile 31 Ansprüche ---	1,2,4-8, 13,14
X	WO 94 14390 A (ORBITAL IMPLANT TECH) 7. Juli 1994 (1994-07-07) Seite 9, Zeile 3 - Zeile 7 Seite 12, Zeile 5 -Seite 13, Zeile 36 Ansprüche 1,3-5,21,22,24-26,42,63,84,105 ---	1,2, 11-13,15
X	DE 19 28 104 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 2. Januar 1970 (1970-01-02) Beispiele B,C,E,F,I Ansprüche --- -/-	1,5,6,8, 13,14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thornton, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06015

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 196 049 A (RABINOWITZ R) 24. Juni 1970 (1970-06-24) Beispiel 4 ---	1,2,4,13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-109588 XP002124006 & JP 07 031673 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 3. Februar 1995 (1995-02-03) Zusammenfassung ---	1
A	US 5 792 106 A (MISCHE HANS A) 11. August 1998 (1998-08-11) Ansprüche -----	1,3,4, 13,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0727230 A	21-08-1996	US 5550172 A AU 4339096 A BR 9600353 A CA 2168822 A JP 8252306 A	27-08-1996 15-08-1996 27-01-1998 08-08-1996 01-10-1996
WO 9414390 A	07-07-1994	CA 2152617 A AU 3421293 A EP 0746270 A	07-07-1994 19-07-1994 11-12-1996
DE 1928104 A	02-01-1970	BE 758784 A CA 918343 A FR 2010088 A GB 1278479 A NL 6907988 A, B SE 380011 B US 3532674 A BE 764987 A US 3540126 A	16-04-1971 02-01-1973 13-02-1970 21-06-1972 08-12-1969 27-10-1975 06-10-1970 16-08-1971 17-11-1970
GB 1196049 A	24-06-1970	DE 1617972 A FR 7323 M	22-04-1971 06-10-1969
JP 7031673 A	03-02-1995	KEINE	
US 5792106 A	11-08-1998	KEINE	